

Aus der Chirurgischen Klinik und -Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Hermann F r a n k e

Zur Schnellerkennung der akuten Pankreatitis

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Siegfried Dressler

aus Stettin-Altdamm

1964

Aus der Chirurgischen Klinik und -Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Hermann F r a n k e

Zur Schnellerkennung der akuten Pankreatitis

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Siegfried Dressler

aus Stettin-Altdamm

Dekan: Professor Dr. med. Hugo G a s t e i g e r

Referent: Professor Dr. med. Hermann F r a n k e

Korreferent: Professor Dr.med., Dr.rer.nat. Ernst S c h ü t t e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 14. II. 64

Die akute Pankreatitis muß differentialdiagnostisch gegenüber akut bedrohlichen Erkrankungen im Bereiche der Bauchhöhle abgegrenzt werden, die einen sofortigen chirurgischen Eingriff notwendig machen. Als Beispiele sollen das perforierte Magenduodenalulcus, der Dünndarmileus, die Gallenblasenperforation oder die Appendicitis genannt werden (HESS, ZENKER). Die Behandlung der akuten Pankreatitis ist jedoch im akuten Stadium streng konservativ (NORDMANN). Aus diesem Grunde sind Methoden entwickelt worden, die neben den klinischen Befunden den Nachweis der sogenannten Fermententgleisung erleichtern und beschleunigen (FISHMAN, BUMM).

Unter der akuten Pankreatitis soll die autodigestiv-tryptische Form verstanden werden, bei der es infolge einer Fermententgleisung zur Selbstandauung der Drüse kommt (DOERR, KATSCH).

In typischen Fällen können Anamnese und Untersuchungsbefunde wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer akuten Pankreatitis geben. Nicht zu übersehen ist die Häufigkeit gleichzeitig bestehender Erkrankungen der Gallenwege (KUNZ, MAINTZ). Patienten, die wegen eines Gallensteinleidens öfters Koliken haben, können den plötzlichen Beginn einer Pankreatitis zunächst für eine der üblichen Gallensteinkoliken halten. Nur das Versagen der gewohnten analgetisch-spasmolytischen Therapie macht dann weitere Untersuchungen notwendig. Frauen erkranken häufiger als Männer, etwa im Verhältnis 3:2, analog der Häufigkeit von Gallenwegserkrankungen beim weiblichen Geschlecht (KUNTZEN). In den letzten Jahren ist parallel zu den Cholecystopathien eine Zunahme der Häufigkeit der akuten Pankreatitis beobachtet worden (ZENKER, MAINTZ). Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen 50 und 60 Jahren (ALTVATER).

Die akute Pankreatitis tritt plötzlich auf, oft nach reichlicher Mahlzeit und nach dem Genuß von Alkohol. Kalte Getränke

können provozierend wirken (ALTVATER, DOERR, KUNTZEN). Die Schmerzen sind im Oberbauch lokalisiert und strahlen nach links, aber auch nach rechts, bis in den Rücken aus (HESS). Sie sind sehr heftig; der Patient hat durch Lageveränderungen keine Erleichterung im Gegensatz zum perforierten Magen-Duodenalulcus, bei dem das Anziehen der Beine eine gewisse Erleichterung bringt. Das Abdomen kann meteoristisch aufgetrieben sein. Die Darmgeräusche können fehlen. Häufig bestehen Vernichtungsgefühl, Singultus, Brechreiz und Erbrechen.

Bei der Untersuchung findet sich ein diffuser Druckschmerz im Oberbauch, aber nur geringe Muskelabwehrspannung. Man fühlt manchmal, besonders bei schlanken Individuen, eine wurstförmige Resistenz quer im Oberbauch. Der Patient befindet sich meistens im Schockzustand. Eine gitterförmige Cyanose wird an Stamm und Extremitäten beobachtet. Das Gesicht ist gerötet. Die Bauchhaut um den Nabel ist livide verfärbt (KUNZ). Die Körpertemperatur ist anfangs normal. In 20 bis 25 % der Fälle ist gleichzeitig ein Ikterus vorhanden (KUNTZEN). Die Laboratoriumsuntersuchungen ergeben eine Leukocytose bzw. eine Hyperleukocytose (SCHUMANN) mit einer Linksverschiebung im Differentialblutbild. Eine Hyperglykämie ist in 75 %, eine Glykosurie in 10 bis 20 % der Fälle vorhanden (ALTVATER, MAINTZ)(KUNTZEN). Im Urinsediment finden sich häufig Erythrocyten und Zylinder (FORELL).

Bei ausgedehnten Fettgewebse nekrosen ist der Calciumspiegel im Blut erniedrigt.

Alle beschriebenen Erscheinungen und Befunde sind jedoch unsicher und inkonstant. Sie vermitteln lediglich einen diagnostischen Verdacht (OSTEN). Daher sind chemische Methoden entwickelt worden, mit deren Hilfe die Diagnose der akuten Pankreatitis zuverlässig gestellt werden kann.

Die Möglichkeit, Erkrankungen des exokrinen Pankreas durch Laboruntersuchungen zu erkennen, beruht auf der Beobachtung, daß bestimmte Fermente in den Körperflüssigkeiten vermehrt auftreten.

Alle Nachweise einer Fermentvermehrung erfolgen dadurch, daß eine bestimmte Menge der zu untersuchenden Körperflüssigkeit, gewöhnlich Serum, Urin oder Duodenalsaft, zunächst mit einer Pufferlösung vermischt wird. Dadurch wird ein den physiologischen Verhältnissen des Duodenums angepaßtes leicht alkalisches Milieu erreicht. Zu dieser Mischung fügt man eine bestimmte Menge eines Substrates hinzu, welches durch Fermentaktivität aufgespalten wird. Das Gemisch wird für eine bestimmte Zeit bei 37°C oder etwas darüber inkubiert und das Verschwinden des Substrates bzw. die entstandenen Spaltprodukte werden quantitativ durch Farbreaktionen, titri- und stalagmometrisch nachgewiesen.

Die vom exokrinen Pankreas im Falle einer akuten Pankreatitis abgegebenen Fermente sind das Trypsin, die Lipase und die Amylase. Dem Amylase- bzw. Diastasenachweis liegt die gleiche fermentative Wirkung zugrunde, nämlich die Spaltung von Stärke oder Glykogen.

Das autodigestive Geschehen bei der akuten Pankreatitis ist auf die vorzeitige Aktivierung des Trypsins zurückzuführen. Das Trypsin liegt in einer inaktiven Vorstufe, dem Trypsinogen, vor und wird normalerweise als solches in das Duodenum sezerniert und dort durch die Enterokinase aktiviert (FORELL). Bei einer Nekrose des Pankreasgewebes wird jedoch das Trypsinogen bereits in der geschädigten Zelle durch eine Gewebscytokinase in Trypsin umgewandelt.

Die Trypsinwirkung in der Drüse selbst bedingt das pathologisch anatomische Bild. Somit wäre zu erwarten, daß die Trypsinkonzentration in einem direkten Verhältnis zum Ausmaß des Gewebsuntergangs steht. Die Möglichkeit, eine Trypsinerhöhung im Serum nachzuweisen, ist gegeben. Als Substrate der Trypsinaktivität dienen Ester und Amide des Arginins. Die Spaltprodukte sind freie Carboxylgruppen bzw. Ammoniak. Diese werden quantitativ colorimetrisch bestimmt (BROWN, CONWAY, ISELIN, NARDI und SCHWERT). Im Blut gibt es jedoch verschiedene andere proteolytische Fermente, z.B. das Plasmin im Blutplasma und

das Thrombin im Blutserum, welche ihrerseits die erwähnten Substrate spalten (FLOCH). Außerdem sind bereits seit langem Trypsininhibitoren im Blutserum bekannt, die elektrophoretisch in den Fraktionen der α_1 - und α_2 -Globuline nachgewiesen werden konnten. (ASCOLI, BRIEGER, BUNDY). Durch die erwähnten Faktoren, die auf die Trypsinwirkung und deren Nachweis einen direkten Einfluß haben, kommt die Berücksichtigung einer Trypsinerhöhung zur Diagnose der akuten Pankreatitis zur Zeit nicht in Betracht.

Die Bestimmung des Anstiegs der Serumlipase bei akuter Pankreatitis ist diagnostisch wertvoll. Der Nachweis erfolgt nach der Methode Rona-Michaelis. Das Substrat ist Tributyrin, welches durch Fermentwirkung in Buttersäure und Glycerin gespalten wird. Die Spaltprodukte werden stalagmometrisch oder titrimetrisch gemessen (RONA, SCOZ, HALIMANN). Wegen der heterogenen Herkunft der Lipase wird die Lipase durch Zusätze von Atoxyl bzw. Chinin in eine atoxylresistente Pankreaslipase und eine chininresistente Lipase bei Leber- und Nierenerkrankungen sowie schwerem Diabetes getrennt.

Die Methode ist sehr zeitraubend und technisch schwierig. Die Höchstwerte der Lipaseerhöhung werden erst mehrere Tage nach Beginn der Erkrankung erreicht (CECIL).

Zur Schnellerkennung der akuten Pankreatitis sind sämtliche bisher genannten Untersuchungsmethoden ungeeignet.

Am zuverlässigsten und allgemein gebräuchlich sind die Methoden zur Bestimmung des Amylase- bzw. Diastasegehaltes von Serum, Urin- oder Peritonealexsudat. Die Verfahren beruhen entweder auf der Entstehung von Zucker aus Stärke und Glykogen oder dem Verschwinden der Stärke oder des Glykogens durch Fermentwirkung. Der Nachweis erfolgt durch die üblichen Blutzuckerbestimmungen bzw. durch die Jodstärkereaktion (WOHLGEMUTH, SOMOGYI, LAGERLÖF, BALTZER, OTTENSTEIN).

Die Herkunft der Amylase im Blutserum ist jedoch nicht einheitlich. In elektrophoretischen Untersuchungen wurde eine Amylase gefunden, die an die Albumin-Fraktion gebunden ist und eine andere, die mit den γ -Globulinen zusammen wandert (McGEACHIN). Nur der Teil der Amylase, welcher der Globulinfraktion angehört, stammt vom Pankreas, der andere Teil wird in der Leber gebildet. Er stellt neben dem Abbau durch Phosphorylasen eine zweite Möglichkeit zum Glykogenabbau dar (BROSEMER, RUTTER). Dieser Amylaseanteil ist dafür verantwortlich, daß auch beim Gesunden im Serum eine kleine Menge Amylase nachweisbar ist. Außerdem gibt es auch für Amylase einen Inhibitor im Serum. Dieser Inhibitor ist ein Protein. Die Zuverlässigkeit, mit der die Amylaseerhöhung bei akuter Pankreatitis gefunden wird, beruht wahrscheinlich darauf, daß durch die ebenfalls vermehrt auftretenden proteolytischen Fermente der Amylaseerhöhung manifest wird (McGEACHIN).

Die Methode der Amylase- bzw. Diastasebestimmungen sind so vereinfacht worden, daß sie mit wenig technischem Aufwand innerhalb kurzer Zeit ausgeführt werden können (FISHMAN, BUMM). Es besteht dadurch die Möglichkeit, auch nachts sowie an Sonn- und Feiertagen diese einfachen Untersuchungen zur schnellen Erkennung der akuten Pankreatitis auszuführen, auch wenn geschultes Laborpersonal zu dieser Zeit nicht zur Verfügung steht. Der erste sogenannte Schnelltest wurde für Diastasebestimmungen im Serum von FISHMAN und DOUBILET 1955 angegeben.

Im Folgenden ist die Schnelltest-Methode, wie sie von BUMM und WELTE für Diastasebestimmungen im Harn angegeben wurde, einerseits im Harn ausgeführt, zum anderen auf Untersuchungen im Serum angewandt worden. Zum Vergleich ist die Methode durch gleichzeitige Kontrolluntersuchungen nach WOHLGEMUTH überprüft worden.

Methode:

I. Material und Reagentien:

1. Ein Reagenzglasständer mit drei Reagenzgläsern
2. Ein 5 ml und ein 10 ml fassender Meßzylinder
3. Vier graduierte Pipetten
4. Ein Wasserbadbehälter mit eingebauter Halterippe für drei Reagenzgläser und Thermometer
5. Warmes und kaltes Leitungswasser zur Einregulierung des Wasserbades und zur Verdünnung des Nativurins
6. Eine 200 ml und zwei 100 ml fassende Flaschen zur Aufbewahrung der Reagentien

7. Reagentien:

a) Phosphatpuffer-Lösung:

4,54 g KH_2PO_4 + 5,94 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ + Aqua dest.
ad 200 ml

b) 1 %ige Stärkelösung:

Durch Verdünnung 1 %iger Stärkelösung mit Aqua dest. 1:10 werden 100 ml 1 %ige Stärkelösung hergestellt. Haltbarkeit nicht länger als 14 Tage (Gärung!)

c) 0,00625 normale Jodlösung:

25,0 ml 0,1 normale Jodlösung + 17,0 ml Salzsäure (s = 1,19) + Aqua dest. ad 100 ml $\cong$ 0,025 normale Jodlösung.

25,0 ml 0,025 normale Jodlösung + 17 ml Salzsäure (s = 1,19) + Aqua dest. ad 100 ml $\cong$ 0,00625 normale Jodlösung.

Die Reagentien sind kühl aufzubewahren. Es empfiehlt sich, die Unversehrtheit der Stärkelösung vor Ausführung der Reaktion zu prüfen. 1,0 ml Stärkelösung + 0,2 ml Jodlösung müssen intensive Blau-Schwarzfärbung ergeben.

II. Ausführung der Reaktion:

Die Ausführung der Reaktion erfordert 5 Arbeitsgänge:

1. Es wird natürlicher Urin, 5-fach verdünnter Urin und 10-fach verdünnter Urin bereitgestellt. Die Verdünnungen

werden mit dem Meßzylinder durch Zugabe von kaltem Leitungswasser von 1,0 ml auf 5,0 ml bzw. von 1,0 ml auf 10,0 ml erreicht.

2. Vom natürlichen Urin, dem 5-fach sowie dem 10-fach verdünnten Urin werden mit einer hierfür geeigneten Meßpipette 0,1 ml in je 1 trockenes Reagenzglas pipettiert. Die Reagenzgläser werden mit I, II und III markiert. Dann werden sie in das Wasserbad von 40°C gestellt.
3. In jedes der im Wasserbad erwärmten Reagenzgläser werden mit einer wiederum entsprechend graduierten Pipette je 0,3 ml Phosphatpuffer-Lösung eingelassen.
4. Jetzt wird genau in jedes der 3 Reagenzgläser, 1,0 ml der 1 %igen Stärkelösung eingemessen. Die Gläser bleiben für 5 Minuten im Wasserbad stehen. Es hydrolysiert jetzt evtl. anwesende Harndiastase die zugefügte Stärke.
5. Nach 5 Minuten wird in jedes der 3 Reagenzgläser 0,2 ml Jodlösung zugefügt. Es tritt sofort in jedem Reagenzglas ein bestimmter Farbumschlag ein.

Gelb bis braun bedeutet ausbleibende Jod-Stärke-Reaktion, Anwesenheit von Diastase, also positiver Ausfall der Probe.

Blau-schwarz bedeutet Eintritt der Jod-Stärke-Reaktion, keine Anwesenheit von Diastase, also negativer Ausfall des Testes.

Für die Diastase-Bestimmung im Serum wurde die Methode nach BUMM und WELTE für Urin auf Serum angewandt. Durch Zentrifugieren von 10 cm³ Blut wurden 3 cm³ Serum gewonnen. In Abänderung der Methode empfiehlt es sich, das Serum etwas länger, also anstatt 5 Minuten 10 Minuten, im Wasserbad zu belassen.

III. Ergebnisse:

Tabelle 1: Diastase-Bestimmung im Urin

Test-Nr.	Patient	R ö h r c h e n			Kontroll- methode n. WOHLGEMUTH
		I. Nativ- urin	II. 5-fach verdünnt	III. 10-fach verdünnt	
1.	L.E.	-	-	-	8 WE
2.	L.K.	+	-	-	128 WE
3.	H.O.	+	-	-	128 WE
4.	T.M.	-	-	-	32 WE
5.	K.L.	-	-	-	16 WE
6.	B.O.	-	-	-	8 WE
7.	S.E.	+	-	-	64 WE
8.	S.M.	+	-	-	64 WE
9.	G.L.	+	-	-	64 WE
10.	O.E.	+	+	+	512 WE
11.	K.L.	+	-	-	128 WE
12.	B.N.	+	-	-	128 WE
13.	K.N.	+	-	-	64 WE
14.	F.K.	+	-	-	64 WE
15.	M.A.	+	-	-	64 WE
16.	W.K.	+	-	-	128 WE
17.	M.L.	-	-	-	64 WE
18.	K.O.	+	-	-	128 WE
19.	G.F.	+	-	-	64 WE
20.	E.Z.	+	-	-	128 WE
21.	N.O.	-	-	-	32 WE
22.	B.L.	-	-	-	32 WE
23.	S.A.	-	-	-	64 WE
24.	H.E.	-	-	-	64 WE
25.	K.O.	+	-	-	64 WE
26.	K.T.	+	-	-	64 WE
27.	S.O.	+	-	-	64 WE
28.	K.E.	+	-	-	64 WE
29.	R.W.	+	+	-	128 WE
30.	S.O.	+	-	-	64 WE
31.	T.W.	+	-	-	64 WE
32.	K.W.	+	-	-	128 WE

Test-Nr.	Patient	R ö h r c h e n			Kontroll- methode n. WOHLGEMUTH
		I. Nativ- urin	II. 5-fach verdünnt	III. 10-fach verdünnt	
33.	J.F.	-	-	-	64 WE
34.	T.F.	+	-	-	64 WE
35.	F.L.	+	-	-	64 WE
36.	S.O.	+	-	-	64 WE
37.	S.L.	+	-	-	64 WE
38.	R.M.	+	-	-	64 WE
39.	R.M.	+	-	-	64 WE
40.	M.W.	+	-	-	64 WE
41.	V.L.	+	-	-	64 WE
42.	V.L.	+	-	-	64 WE
43.	R.M.	+	+	-	128 WE
44.	M.A.	+	+	-	128 WE
45.	P.O.	+	-	-	128 WE
46.	W.K.	+	+	-	256 WE
47.	J.B.	+	-	-	128 WE
48.	J.G.	+	-	-	64 WE
49.	B.K.	+	-	-	64 WE
50.	J.E.	+	+	-	256 WE
51.	M.K.	+	-	-	128 WE
52.	U.F.	+	-	-	128 WE
53.	J.K.	+	+	-	256 WE
54.	M.F.	+	-	-	64 WE
55.	B.A.	+	-	-	128 WE
56.	P.A.	+	-	-	64 WE
57.	K.F.	+	-	-	64 WE
58.	R.M.	+	+	+	512 WE
59.	L.W.	+	+	+	1024 WE
60.	L.O.	+	+	+	4096 WE
61.	B.E.	+	+	+	2048 WE
62.	B.W.	+	+	+	512 WE
63.	N.B.	+	+	+	4096 WE
64.	H.L.	+	+	+	512 WE

Test-Nr.	Patient	R ö h r c h e n			Kontroll-methode n. Wohlgemuth
		I. Nativ-urin	II. 5-fach verdünnt	III. 10-fach verdünnt	
65.	M.V.	+	+	+	1024 WE
66.	P.H.	+	+	+	2048 WE
67.	L.H.	+	+	+	1024 WE
68.	W.F.	+	+	+	65536 WE

Tabelle 2: Diastase-Bestimmung im Serum

Test-Nr.	Patient	I. Serum	R ö h r c h e n		Kontroll-methode n. Wohlgemuth
			II. 5-fach verdünnt	III. 10-fach verdünnt	
1.	L.E.	-	-	-	8 WE
2.	W.O.	-	-	-	8 WE
3.	S.A.	+	-	-	128 WE
4.	K.K.	-	-	-	64 WE
5.	T.E.	-	-	-	4 WE
6.	K.W.	-	-	-	4 WE
7.	B.L.	-	-	-	4 WE
8.	S.F.	-	-	-	64 WE
9.	B.L.	-	-	-	32 WE
10.	Z.A.	-	-	-	32 WE
11.	K.W.	+	-	-	128 WE
12.	K.H.	-	-	-	64 WE
13.	S.F.	-	-	-	64 WE
14.	K.O.	+	-	-	128 WE
15.	P.E.	-	-	-	64 WE
16.	S.O.	-	-	-	32 WE
17.	K.E.	-	-	-	32 WE
18.	G.F.	-	-	-	32 WE
19.	K.E.	-	-	-	64 WE
20.	S.O.	-	-	-	64 WE
21.	E.Z.	+	-	-	128 WE
22.	N.O.	+	-	-	16 WE
23.	R.I.	-	-	-	16 WE
24.	G.R.	-	-	-	32 WE
25.	S.O.	-	-	-	64 WE
26.	L.O.	-	-	-	64 WE

Test-Nr.	Patient	R ö h r c h e n			Kontroll- methode n. Wohlgenuth
		I. Serum	II. 5-fach verdünnt	III. 10-fach verdünnt	
27.	K.R.	-	-	-	128 WE
28.	E.R.	-	-	-	64 WE
29.	G.Ü.	+	-	-	128 WE
30.	K.G.	-	-	-	64 WE
31.	N.O.	-	-	-	32 WE
32.	S.E.	-	-	-	32 WE
33.	P.A.	-	-	-	64 WE
34.	L.I.	-	-	-	32 WE
35.	S.E.	-	-	-	32 WE
36.	V.R.	-	-	-	16 WE
37.	H.F.	-	-	-	32 WE
38.	K.R.	-	-	-	64 WE
39.	R.N.	-	-	-	32 WE
40.	S.E.	-	-	-	32 WE
41.	V.O.	-	-	-	32 WE
42.	E.Z.	-	-	-	32 WE
43.	S.T.	-	-	-	32 WE
44.	M.L.	-	-	-	16 WE
45.	P.U.	-	-	-	64 WE
46.	J.A.	+	-	-	128 WE
47.	G.R.	+	-	-	128 WE
48.	M.A.	-	-	-	8 WE
49.	K.S.	-	-	-	16 WE
50.	M.E.	-	-	-	32 WE
51.	P.L.	+	-	-	128 WE
52.	S.G.	-	-	-	16 WE
53.	G.B.	+	-	-	128 WE
54.	L.W.	+	-	-	128 WE
55.	L.O.	+	+	-	256 WE
56.	B.E.	+	+	-	256 WE
57.	M.V.	+	+	-	256 WE
58.	P.H.	+	+	-	256 WE
59.	L.H.	+	+	+	512 WE
60.	W.F.	+	+	(+)	512 WE

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse des Schnelltestes (Tabelle 1 und 2) verhalten sich zur Kontrollmethode nach Wohlgemuth wie folgt:

Zwischen 64 u. 128 WE positiver Ausfall Röhrchen I,
 " 128 u. 256 WE " " " I u. II,
 " 256 u. 512 WE " " " I - III.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt

Tabelle 3

Material	insgesamt	R ö h r c h e n		
		I positiv	II positiv	III positiv
Urin	68	58	18	12
Serum	60	16	6	2

In allen Fällen, in denen das III. Röhrchen im Urin bzw. das II. Röhrchen im Serum einen positiven Ausfall zeigten, wurde eine akute Pankreatitis angenommen und sofort die entsprechende Therapie eingeleitet.

Bei den in Tabelle 4 zusammengestellten Fällen war Gelegenheit, Blut und Urinproben kurze Zeit nach Einlieferung des Pat. abzunehmen und die Proben sowohl im Schnelltestverfahren als auch nach Wohlgemuth zu untersuchen. Dabei stellte es sich heraus, daß die Fermentaktivität im Urin durchweg höher war als im Serum.

Tabelle 4

Lfd. Nr.	Test-Nr. Urin	Test-Nr. Serum	Patient	Urin	Serum
1	61	56	B.E.	2048 WE	256 WE
2	60	55	L.O.	4096 WE	256 WE
3	65	57	M.V.	1024 WE	256 WE
4	66	58	P.H.	2048 WE	256 WE
5	67	59	L.H.	1024 WE	512 WE
6	68	60	W.F.	65536 WE	512 WE

Diese Beobachtung ist möglicherweise auf die Wirkung des im Blutserum vorhandenen Amylaseinhibitors zurückzuführen und spricht dafür, den Schnelltest im Urin auszuführen, sofern Urinproben für die Untersuchung zur Verfügung stehen.

Diskussion:

Auf die Notwendigkeit, die akute Pankreatitis differentialdiagnostisch gegenüber anderen Erkrankungen im Oberbauch abzugrenzen, die einen sofortigen chirurgischen Eingriff notwendig machen, wie z.B. das perforierte Magen-Duodenal-Ulcus oder der Dünndarmileus, ist bereits kurz hingewiesen worden.

Auch aus therapeutischen Gründen ist es notwendig im Falle einer akuten Pankreatitis möglichst schnell die Diagnose zu stellen.

In diesem Zusammenhang muß kurz auf die Pathogenese der akuten Pankreatitis eingegangen werden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß zur Erzeugung einer Pankreatitis 3 Voraussetzungen erfüllt sein müssen (DOERR, POPPER):

1. eine temporäre Drosselung der Blutzufuhr zum Pankreas
2. eine Verlegung der Papille und
3. ein starker Sekretionsreiz.

Auch beim Menschen ist das Zusammentreffen verschiedener Faktoren für die Entstehung einer akuten Pankreatitis sicher notwendig. Die Verlegung der Papille kommt hier durch bereits bestehende Cholecystopathien zustande, auf deren Häufigkeit in Kombination mit einer Pankreatitis hingewiesen wurde. Es hat sich die folgende Anschauung über die Abhängigkeit dieser beiden Erkrankungen voneinander gebildet. Durch die Erkrankung der Gallenwege, insbesondere des terminalen Ductus choledochus kann es durch Retention zu einer chronischen Pankreopathie kommen. Zunächst bedingt diese Retention das sogenannte Zöpfel'sche Ödem, welches reversibel ist. Tritt in diesem Stadium zur Retention noch eine Ernährungsstörung des Pankreasgewebes hinzu, etwa durch neurovegetative, allergische oder vasculäre

Schädigung, kommt es zu einer umschriebenen Nekrose von einzelnen Zellen. Die in diesen Zellen vorhandene Gewebscytokinase wird frei und aktiviert das in seiner Vorstufe in den Zellen vorhandene Trypsinogen zu Trypsin. Das Trypsin baut die vorgeschädigten Pankreaszellen an (DOERR). In diesem Stadium treten durch Zerstörung der Gefäßwände die Fermente in das Blut über und sind im Blutserum und im Harn nachweisbar.

Nach wenigen Stunden kann es bereits zu einer funktionell bedingten Einschränkung der Fermentproduktion kommen, als Ausdruck eines gewissen Schutzmechanismus. Tierexperimentelle Untersuchungen und damit übereinstimmende Befunde beim Menschen haben gezeigt, daß trotz aller anatomisch-pathologischen Zeichen einer akuten Pankreatitis eine Fermenterhöhung nicht mehr vorhanden war. Die Fermenterhöhung braucht nur wenige Stunden anzuhalten und kann bereits 48 bis 72 Stunden nach Beginn der Beschwerden nicht mehr nachweisbar sein (FORELL).

Als Beispiel soll über eine 41-jährige Patientin berichtet werden, welche diese Beobachtung illustriert.

Eine chronische Gallenerkrankung war bei der Patientin seit 8 Jahren bekannt. Sie hatte häufig Koliken. Am 3.4.1962 abends traten nach Angaben der Patientin Beschwerden auf, die als eine der üblichen Gallenkoliken gedeutet wurden. Die gewohnte Behandlung mit lokaler Wärmeapplikation und Analgetica hatte jedoch keinen Erfolg. Die Patientin wurde zur weiteren Behandlung am 4.4.62 vormittags um 11.40 Uhr in die Klinik eingewiesen. Bei der Untersuchung fand sich eine Druckschmerzhaftigkeit im Bereiche des gesamten Abdomens, besonders aber in der Umbilicalregion und etwas oberhalb davon. Es wurde außerdem eine geringe Muskelabwehrspannung im Bereiche des Oberbauches festgestellt. Der Blutdruck betrug zunächst 115/80 mm Hg., der Puls 120 Schläge/min., die Körpertemperatur 36,4°C. Im Blutbild wurden 21.000 Leukozyten gefunden mit einer Linksverschiebung des Differential-Blutbildes. Die Diastase-Bestimmung im Urin ergab am 4.4.62 einen Wert von 1024 WE (Wohlgemuth-Einheiten). Sonst waren keine pathologischen Befunde nachweisbar.

Im Laufe des Abends und in der Nacht vom 4.4. zum 5.4.62 verschlechterte sich der Allgemeinzustand der Patientin. Sie kam in einen schweren Kreislaufkollaps. Der Blutdruck in den peripheren Gefäßen war zeitweise nicht mehr meßbar. Die Pulsfrequenz stieg auf 160 Schläge/min. an und die Körpertemperatur auf 38°C. Die Patientin klagte außerdem über anhaltende Schmerzen im Bereiche des gesamten Oberbauches. Die im Laufe des Vormittags des 5.4.1962 vorgenommenen Diastase-Bestimmungen im Serum betrugen 64 bzw. 128 WE. Diese Werte wurden nicht mehr als signifikant für eine akute Pankreatitis angesehen. Unter dem Verdacht einer Magen- bzw. Gallenblasen-Perforation wurde die Patientin operiert. Während der Operation fanden sich die für eine akute Pankreatitis typischen kalkspritzer-artigen Ablagerungen im Bereiche des intraabdominalen Fettgewebes sowie eine große Menge blutig-serösen Exsudates, welches ebenfalls als typisch für eine akute Pankreatitis angesehen werden kann. Sonst ergab die Revision der Organe der Peritonealhöhle keinen pathologischen Befund.

Dieser Fall bestätigt die oben getroffenen Feststellungen. Vom Beginn der Beschwerden bis zum Zeitpunkt der Operation waren 36 Stunden vergangen. Es fanden sich alle Zeichen einer schweren, akuten Pankreatitis. Trotzdem war die Fermenterhöhung nicht mehr nachweisbar.

Bei dem geringsten Verdacht, daß eine akute Pankreatitis vorliegen könnte, ist daher sofort der Schnelltest zur Feststellung einer Fermententgleisung und damit der Diagnose einer akuten Pankreatitis zu fordern. Die oben besprochene Schnellmethode reicht zur Orientierung über das Vorliegen einer Fermententgleisung aus. Genauere quantitative Untersuchungen können dann später folgen.

Im Allgemeinen genügt es, den Schnelltest im Urin auszuführen. In den Fällen aber, in denen es durch toxische Nierenschädigung bzw. schweren Schockzustand bei akuter Pankreatitis zur Anurie kommt, steht als Untersuchungsmaterial nur das Serum zur Verfügung (ALBRECHT). Der Patient bedarf sonst keinerlei Vorbereitung.

Auf einen weiteren Vorteil des Schnelltestes zur Einleitung einer sofortigen und wirksamen Therapie soll kurz eingegangen werden. Seitdem die operative Behandlung der akuten Pankreatitis aufgegeben wurde (NORDMANN), ist die Mortalität von 50 bis 60 % auf 25 % und weniger herabgesunken (KUNTZEN). Mit der Einführung des Kallikrein-Inaktivators, unter dem Handelsnamen Trasylol bekannt (FREY), steht eine kausale Therapie zur Verfügung. Es liegen bereits umfangreiche klinische Erfahrungen vor (ASANG, BUMM, FORELL, GÜLZOW). Es ist jedoch darauf hingewiesen worden, daß der Erfolg der Behandlung am besten ist, wenn das Trasylol möglichst frühzeitig nach Beginn der Erkrankung und in hohen Dosen zur Anwendung kommt. Auch hier kann der Schnelltest die Diagnose klären und damit kann eine wirkungsvolle Therapie eingeleitet werden.

Die oben beschriebene Methode trägt zur schnellen Erkennung der Pankreatitis bei, vielleicht kann dadurch die mit 25 % noch sehr hohe Mortalität der Erkrankung weiter gesenkt werden.

Zusammenfassung

Die Möglichkeit zur schnellen Erkennung der Pankreatitis wurden diskutiert. Ein Schnelltest zur Bestimmung von Diastase im Harn (BUMM) wurde auf Untersuchungen im Serum angewandt. Es wird hervorgehoben, daß mit Hilfe dieses Schnelltestes die akute Pankreatitis schneller erkannt werden kann und somit eine wirkungsvolle konservative Therapie sofort eingeleitet wird.

Literaturverzeichnis

1. ALBRECHT, K.F. u.
H. NIETH: Nierenfunktionsstörungen bei akuter Pankreatitis.
Langenbeck's Arch.f.klin.Chir. 292, 622-626 (1959).
2. ALTVATER, G. und
B. KARITZKY: Pankreatitis und Pankreasnekrose.
Bruns'Beiträge z.Klin.Chirurgie 186, 374 (1953).
3. ASANG, E.: Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.
Langenbecks Arch.f.klin.Chir. 293, 645-670 (1960).
4. ASANG, E.: Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.
Langenbeck's Arch.f.klin.Chir.294, 83-102 (1960).
5. ASANG, E.: Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.
Langenbeck's Arch.f.klin.Chir.294, 305-330 (1960).
6. ASANG, E. und
K. MAURER: Neuartige Gesichtspunkte in Diagnostik und Therapie der Pankreatitis.
Med. Mschr. 14, 782-787 (1960).
7. ASCOLI, M. und
C. BEZZOLA: Das Verhalten des antitryptischen Vermögens des Blutserums bei der croupösen Pneumonie.
Berl.Klin.Wschr. 40, 391-394 (1903).
8. BALTZER, F.: Zur Diastasebestimmung im Blut.
Klin.Wschr. 14, 1395-1397 (1935).
9. BRIEGER, L. und
I. TRETING: Über die antitryptische Kraft des menschlichen Blutserums, insbesondere bei Krebskranken.
Berl.Klin.Wschr. 45, 1041-1044 (1908).
10. BROSEMER, R.W. und
W.J. RUTTER: Liver amylase. I. Cellular distribution and properties.
J.Biol.Chem. 236, 1253-1258 (1961).
11. BROWN, M.E.: The colorimetric determination of arginine ester hydrolysis by human sera.
J.Lab.clin.Med. 55, 616-624 (1960).

12. BROWN, M.E.: Serum exopeptidase activity in diseases of the pancreas.
N.Engl.J.Med. 260, 331-332 (1959).
13. BUMM, H.-W. und W. WELTE: Akute autodigestiv-tryptische Pankreatitis.
Der Chirurg 32, 108-115 (1961).
14. BUMM, H.-W. und W. WELTE: Die Erfassung und Behandlung der akuten, autodigestiv-tryptischen Pankreatitis.
Landarzt 38, 807-811 (1961).
15. BUMM, H.-W. und W. WELTE: Eine Schnellmethode zur Bestimmung der Harndiastase.
Der Chirurg 33, 402-405 (1962).
16. BUNDY, H.F. and J.W. MEHL: Trypsin inhibitors of human serum.
J.Clin.Invest. 37, 947-955 (1958).
17. CECIL and LOEB: A textbook of medicine.
W.B. Saunders Comp.Philadelphia and London, tenth Ed. (1959).
18. CONWAY, E.J.: Micro-diffusion analysis and volumetric error.
Crosby, Lockwood and Son, London (1939).
19. DOERR, W.: Pankreatitis, Pathogenese, Formen, Häufigkeit.
Langenbeck's Arch.f.klin.Chir. 292, 552-558 (1959).
20. FISHMAN, L. and H. DOUBILET: A rapid serum amylase test.
J.Amer.Med.Assoc. 157, 908-909 (1957).
21. FLOCH, M.H. and V.W.GROISSER: Serum proteolytic enzyme activity in pancreatic disease.
N.Engl.J.Med. 263, 1129-1130 (1960).
22. FORELL, M.M. und W. DOBOVINIK: Über Möglichkeiten und Grenzen der Erkennung akuter und chronischer Pankreaserkrankungen auf Grund von Diastase-, Lipase- und Trypsinbestimmungen.
Klin.Wschr. 37, 1018 (1959).
23. FORELL, M.M.: Zur Therapie der akuten Pankreatitis.
Langenbeck's Arch.f.klin.Chir. 292, 610-614 (1959).

24. FORELL, M.M.: Aktivierung und Inaktivierung proteolytischer Fermente des Pankreas und ihre klinische Bedeutung. Dtsch.Med.Wschr. 86, 981-984 (1961).
25. FORELL, M.M. und W.DOBOWIANIK: Über die Möglichkeit durch Inaktivierung des Trypsins die akute Pankreatitis kausal zu beeinflussen. Klin.Wschr. 39, 47-51 (1961).
26. FREY, E.K.: Zur Therapie der Pankreatitis. Therapiewoche 4, 323 (1953/54).
27. GITTER, A. und L. HEILMEYER: Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen. Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1961).
28. GÖLZOW, M. und H.J. GRETIN: Experimentelles zur Wirksamkeit des Kallikrein-Trypsin-Inaktivators (Trasylol). Klin.Wschr. 39, 597-598 (1961).
29. HALLMANN, L.: Klinische Chemie und Mikroskopie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1958).
30. HESS, W.: Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961).
31. ISELIN, B.M. and G. NIEMANN: A procedure for the determination of proteolytic activity. J.Biol.Chem. 182, 821 (1950).
32. KATSCH, G. und M. GÜLZOW: Handbuch der Inneren Medizin Bd. III/2. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1953).
33. KUNTZEN, H.: Die akute Pankreasnekrose. Langenbeck's Arch.f.klin.Chir. 292, 588-601 (1959).
34. KUNZ, H.: Die akuten Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1960).
35. LAGERLÖF, H.O.: Pancreatic disease. Studies by men of secretine. Acta med.Scand. 128, 289 (1942).

36. MAINTZ, G.: Erfahrungen bei den akuten Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse. Langenbeck's Arch.f.klin. Chir. 272, 345 (1952).
37. McGEACHIN, R.L. and J.P. LEWIS: Electrophoretic behavior of serum amylase. J.Biol.Chem. 234, 795-798 (1959).
38. NARDI, G.L.: Serum "Trypsin" (or Arginine exopeptidase) sareening test for cancer of the pancreas. Gastroenterology 38, 50-51 (1960).
39. NARDI, G.L. and C.W. LEES: Serum trypsin: A new diagnostic fest for pancreatic disease. N.Engl.J.Med. 258, 797-798 (1958).
40. NARDI, G.L.: Serum trypsin determination in pancreatic disease. J.Lab.Clin.Med. 58, 66-69 (1958).
41. NORDMANN, O.: Neuere Anschauungen über die akute Pankreasnekrose und ihre Behandlung. Langenbeck's Arch.f.klin.Chir. 193, 370 (1938).
42. OSTEN, W.: Laboratoriumsdiagnostik bei Pankreaserkrankungen. Röntgen- und Laboratoriumspraxis 15, I 86-95 und 101-109 (1962).
43. OTTENSTEIN, B.: Zur Technik der Diastasebestimmung. Klin.Wschr. 10, 1114-1116 (1931).
44. OTTENSTEIN, B.: Diastase und Haut. Klin.Wschr. 10, 1437 (1934).
45. POPPER, H.L.: Die Pathogenese der akuten Pankreaserkrankungen. Wien.klin.Schr. 134/I, 295.
46. RONA, P., H.PETOW und H. SCHREIBER: Eine Methode zum Nachweis blutfremder Fermente im Serum. Klin.Wschr. 1, 2366 (1922).
47. RUTTER, W.J., M.ARNOLD, and R.W. BROSEMER: Liver amylase. II. Physiological roll. J.biol.Chem. 236, 1259-63 (1961).
48. RUTTER, W.J. and R.W. BROSEMER: Glucose production by isolated rat liver cells. J.Biol.Chem. 236, 1247-1252 (1961).

49. SCHWERT, G.W., N.NEURAT, Specific esterase activity of
S.Kaufman and S.E.SNOKE: trypsin.
J.Biol.Chem. 172, 221 (1948).
50. SCHUMANN, H.D.: Bedeutung des weißen Blutbildes
für Erkennung und Verlaufsbeurteilung akuter Pankreaserkrankungen.
Langenbeck's Arch.f.klin.Chir.
292, 618 (1959).
51. SCOZ, G.: Titrimetrische Bestimmung der Plas-
malipase.
Klin.Wschr. 19, 1014-1016 (1940).
52. SOMOGYI, M.: Micromethods for the estimation
of diastase.
J.Biol.Chem. 125, 399 (1938).
53. WOHLGEMUTH, J.: Über eine neue Methode zur quanti-
tativen Bestimmung des diastati-
schen Fermentes.
Biochem.Zschr. 9, 1 (1908).
54. ZENKER, R.: Akut-bedrohliche Erkrankungen im
Bereich der Bauchhöhle.
Langenbeck's Arch.f.klin.Chir.
279, 630 (1954).

Lebenslauf

Am 11. Januar 1931 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Hans Dressler in Stettin/Altdamm geboren. Im Jahre 1948 siedelten wir nach Berlin um.

An der Peter-A.-Silbermann-Schule in Berlin-Wilmersdorf legte ich im Jahre 1951 meine Reifeprüfung ab. Im Jahre 1952 ließ ich mich an der medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikulieren, der ich bis zum Staatsexamen angehörte.

Im Anschluß an das medizinische Staatsexamen im August 1958 setzte ich meine medizinische Ausbildung zunächst als Medizinal-Assistent in Berlin und später in den USA fort.

Seit dem 1. April 1962 bin ich als Assistent an der Chirurgischen Klinik und - Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend tätig.

Meine Dissertation begann ich im Mai 1962.

Berlin, am 30. Juli 1963.

